



**Europäisches  
Patentamt**

**European  
Patent Office**

**Office européen  
des brevets**

PCT/EP200 4 / 0 5 1 5 <sup>PCT</sup> 18

REC'D 10 SEP 2004

WIPO

PCT

**Bescheinigung**

**Certificate**

**Attestation**

Die angehefteten Unterla-  
gen stimmen mit der  
ursprünglich eingereichten  
Fassung der auf dem näch-  
sten Blatt bezeichneten  
europäischen Patentanmel-  
dung überein.

The attached documents  
are exact copies of the  
European patent application  
described on the following  
page, as originally filed.

Les documents fixés à  
cette attestation sont  
conformes à la version  
initialement déposée de  
la demande de brevet  
européen spécifiée à la  
page suivante.

**Patentanmeldung Nr. Patent application No. Demande de brevet n°**

03102296.5

**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1 (a) OR (b)

Der Präsident des Europäischen Patentamts;  
Im Auftrag

For the President of the European Patent Office

Le Président de l'Office européen des brevets  
p.o.

R C van Dijk



Anmeldung Nr:  
Application no.: 03102296.5  
Demande no:

Anmeldetag:  
Date of filing: 25.07.03  
Date de dépôt:

Anmelder/Applicant(s)/Demandeur(s):

Ciba Specialty Chemicals Holding Inc.  
Klybeckstrasse 141  
4002 Basel  
SUISSE

Bezeichnung der Erfindung/Title of the invention/Titre de l'invention:  
(Falls die Bezeichnung der Erfindung nicht angegeben ist, siehe Beschreibung.  
If no title is shown please refer to the description.  
Si aucun titre n'est indiqué se référer à la description.)

Verwendung von substituierten 2,4-Bis-(alkylamino)pyrimidinen

In Anspruch genommene Priorität(en) / Priority(ies) claimed /Priorité(s)  
revendiquée(s)  
Staat/Tag/Aktenzeichen/State/Date/File no./Pays/Date/Numéro de dépôt:

Internationale Patentklassifikation/International Patent Classification/  
Classification internationale des brevets:

C08K5/00

Am Anmeldetag benannte Vertragsstaaten/Contracting states designated at date of  
filing/Etats contractants désignées lors du dépôt:

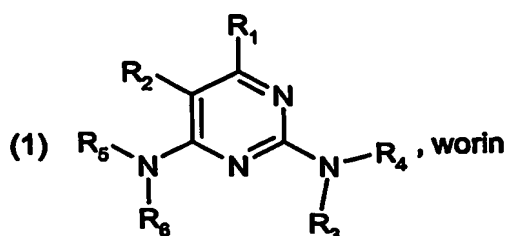
AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL  
PT RO SE SI SK TR LI

Verwendung von substituierten 2,4-Bis-(alkylamino)pyrimidinen

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von substituierten 2,4-Bis-(alkylamino)-pyrimidinen zur antimikrobiellen Behandlung von Oberflächen sowie die Herstellung dieser Verbindungen.

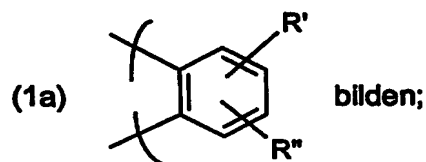
5

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung von 2,4-Bis-(alkylamino)pyrimidinen der Formel



R<sub>1</sub> C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Alkyl, oder C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl;

10 R<sub>2</sub> Wasserstoff; oder R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> zusammen einen Rest der Formel



R' und R'' unabhängig voneinander Wasserstoff; C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl; oder C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkoxy;

R<sub>3</sub> und R<sub>5</sub> unabhängig voneinander, Wasserstoff; oder C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl;

R<sub>4</sub> und R<sub>6</sub> unabhängig voneinander, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl; C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl; C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl;

15 Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl; Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl; oder

R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> bzw. R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> zusammen einen Pyrrolidin-, Piperidin-, Hexamethylenimin- oder Morpholin-Ring bilden;

zur antimikrobiellen Behandlung von Oberflächen.

20 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl sind geradkettige oder verzweigte Alkylreste wie z.B. Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek. Butyl, tert. Butyl, Amyl, Isoamyl oder tert. Amyl, Heptyl, Octyl, Isooctyl, Nonyl, Decyl, Undecyl, Dodecyl, Tetradecyl, Pentadecyl, Hexadecyl, Heptadecyl, Octadecyl oder Eicosyl.

25 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy sind geradkettige oder verzweigte Reste, wie z.B. Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy, Pentyloxy oder Hexyloxy.

C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl bedeutet Naphthyl und insbesondere Phenyl. C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Arylreste können unsubstituiert sein oder einen oder mehrere, z.B. ein, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Substituenten tragen, die sich in beliebigen Positionen befinden können. Beispiele für solche Substituenten sind z.B. C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Halogen, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Trifluormethyl, Cyano, Hydroxycarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, und C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonylamino.

Insbesondere sind Verbindungen der Formel (1) bevorzugt, worin

R<sub>1</sub> C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl; oder Phenyl;

oder Verbindungen der Formel (1), worin

R<sub>2</sub> Wasserstoff;

oder Verbindungen der Formel (1), worin

R<sub>3</sub> und R<sub>5</sub> unabhängig voneinander Wasserstoff; oder C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl;

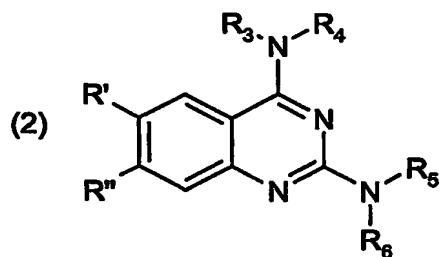
oder Verbindungen der Formel (1), worin

R<sub>4</sub> und R<sub>6</sub> unabhängig voneinander C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>-Alkyl; Phenyl; Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl; Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl; Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino--C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl; bedeuten

oder oder Verbindungen der Formel (1), worin

R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> bzw. R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> zusammen einen Pyrrolidin-, Piperidin-, Hexamethylenimin- oder Morpholin-Ring bilden.

Vorzugsweise werden Verbindungen der Formel



erfindungsgemäss verwendet, worin

R' und R'' unabhängig voneinander Wasserstoff; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl; oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy;

R<sub>1</sub> C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl; oder Phenyl;

R<sub>3</sub> und R<sub>5</sub> unabhängig voneinander Wasserstoff; oder C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl; und

R<sub>4</sub> und R<sub>6</sub> unabhängig voneinander C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>-Alkyl; Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl; Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl; oder Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino--C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl;

bedeuten.

Ganz besonders bevorzugt werden Verbindungen der Formel (1) verwendet, worin

R<sub>1</sub> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl;

R<sub>2</sub> Wasserstoff; oder R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> zusammen einen Rest der Formel (1a) bilden, worin

5 R' und R'' unabhängig voneinander Wasserstoff; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl; oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy;

R<sub>3</sub> und R<sub>5</sub> unabhängig voneinander Wasserstoff; oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl;

R<sub>4</sub> und R<sub>6</sub> unabhängig voneinander C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>-Alkyl; Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl; oder

R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> einen Pyrrolidin-, Piperidin-, Hexamethylenimin- oder Morpholin-Ring bilden;

10 bedeuten.

Insbesondere werden Verbindungen der Formel (1) verwendet, worin

R<sub>3</sub> und R<sub>5</sub> bzw. R<sub>4</sub> und R<sub>6</sub> jeweils die gleiche Bedeutung haben.

15 Beispielhafte, erfindungsgemäss verwendete Verbindungen sind in Tabelle 1 aufgeführt:

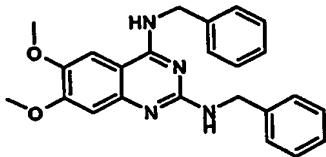
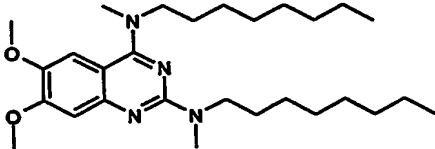
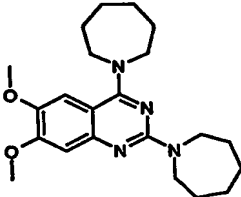
<b>Tabelle 1:</b>			
<u>Verb. d. Formel</u>	<u>Struktur</u>	<u>Masse</u>	<u>Reinheit (GC/LC)</u>
(PY1)		400	25 (GC)
(PY2)		472	80 (GC)
(PY3)		384	78 (GC)

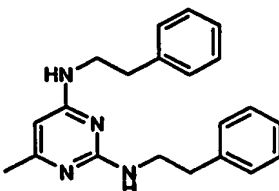
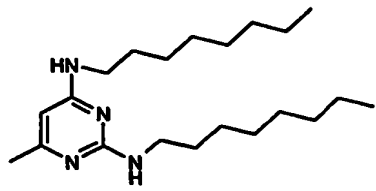
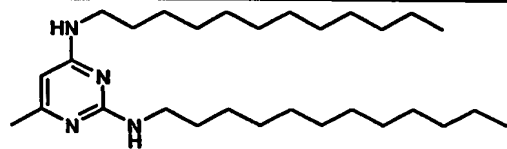
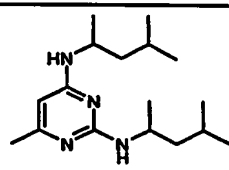

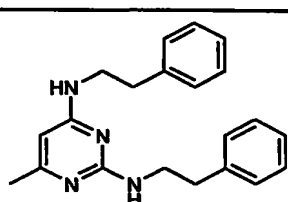
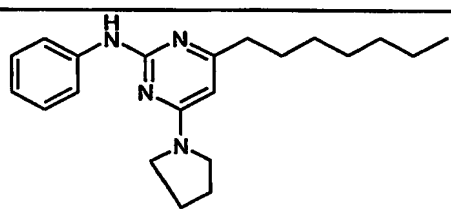
Tabelle 1:			
Verb. d. Formel	Struktur	Masse	Reinheit (GC/LC)
(PY4)		356	100 (GC)
(PY5)		348	98 (GC)
(PY6)		461	35 (GC)
(PY7)		292	100 (GC)
(PY8)		304	100 (GC)
(PY9)		332	100 (GC)
(PY10)		338	97 (LC)

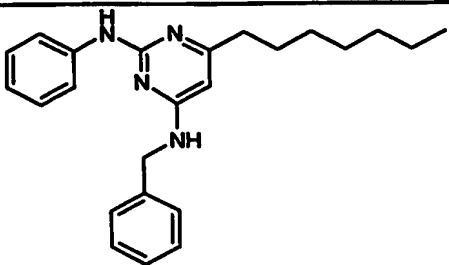
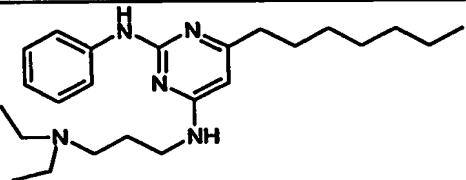
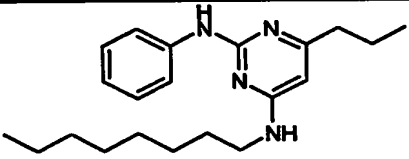
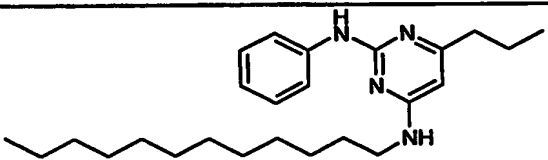
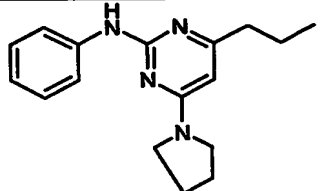
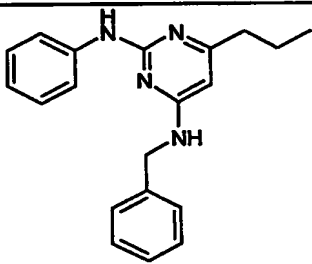
Tabelle 1:			
Verb. d. Formel	Struktur	Masse	Reinheit (GC/LC)
(PY11)		374	50 (LC)
(PY12)		397	70 (LC)
(PY13)		340	94 (LC)
(PY14)		396	90 (LC)
(PY15)		282	96 (LC)
(PY16)		318	82 (LC)

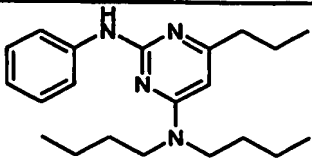
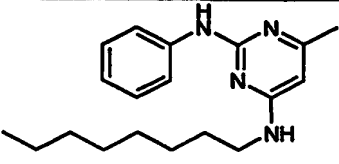
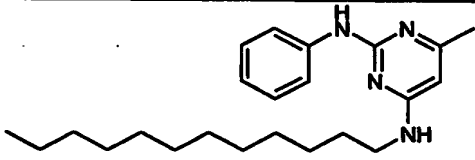
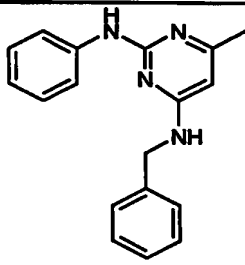
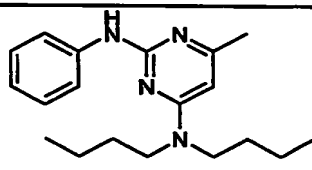
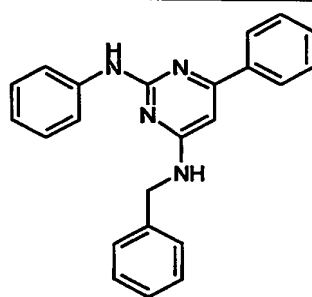
Tabelle 1:			
Verb. d. Formel	Struktur	Masse	Reinheit (GC/LC)
(PY17)		340	60 (LC)
(PY18)		312	98 (LC)
(PY19)		368	84 (LC)
(PY20)		290	97 (LC)
(PY21)		312	85 (LC)
(PY22)		352	89 (LC)



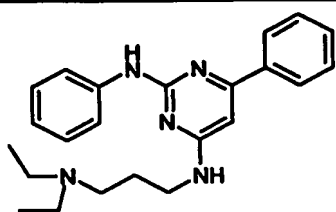
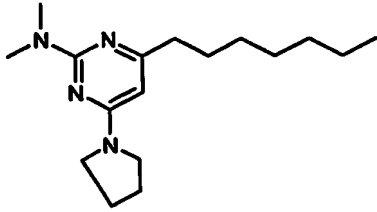
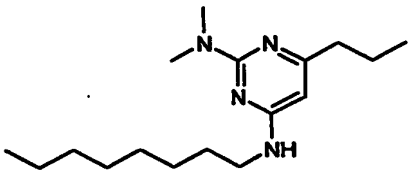
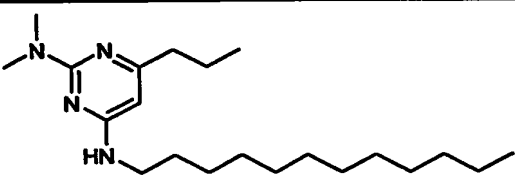
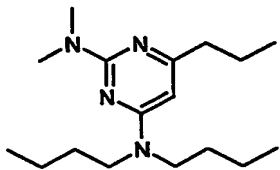
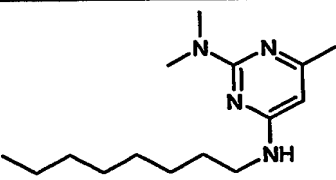
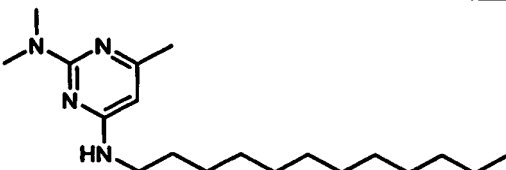
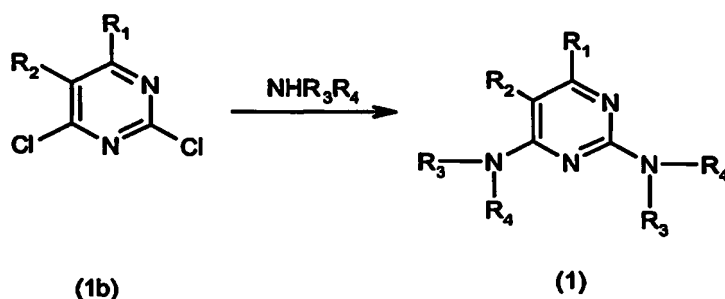
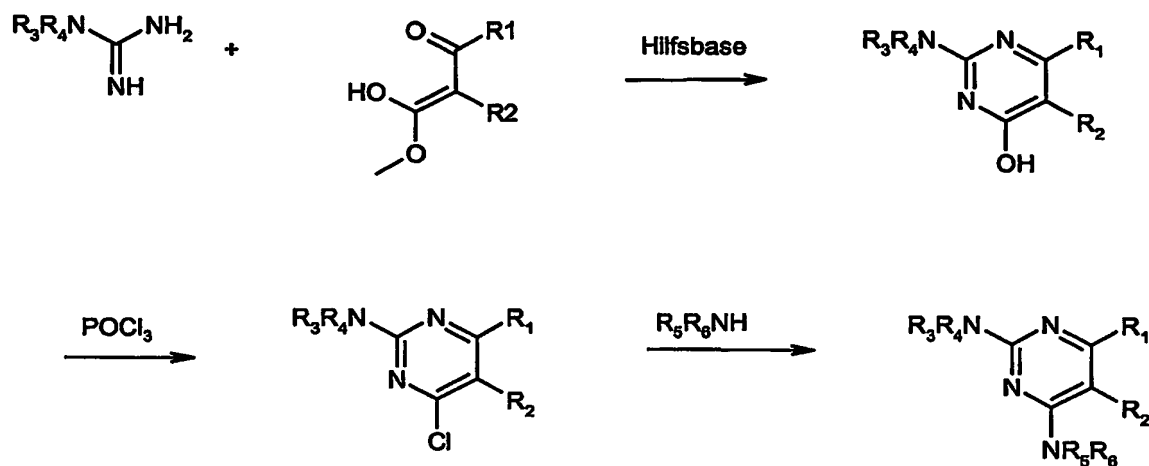
Tabelle 1:			
Verb. d. Formel	Struktur	Masse	Reinheit (GC/LC)
(PY23)		375	96 (LC)
(PY24)		290	99 (LC)
(PY25)		292	92 (LC)
(PY26)		348	88 (LC)
(PY27)		298	93 (LC)
(PY28)		264	77 (LC)

Tabelle 1:			
Verb. d. Formel	Struktur	Masse	Reinheit (GC/LC)
(PY29)		320	93 (LC)

Die Herstellung der erfindungsgemäss verwendeten Verbindungen erfolgt nach an sich bekannten Verfahren. Dabei werden die substituierten 2,4-Bis-(alkylamino)pyrimidine durch Reaktion der entsprechenden Dichloropyrimidinverbindung (Formel (1b)) mit primären oder sekundären Aminen - je nach Bedeutung der Reste  $R_3$  und  $R_5$  - in einem geeigneten Lösungsmittel wie z.B. DMF, Dioxan, Toluol, Xylol, Ethanol, Butanol und einer Hilfsbase, wie z.B. Triethylamin, DIEA, Soda, Pottasche, etc. oder unter Verwendung eines Überschusses der Aminverbindung innerhalb von 1-24 h bei 40-150°C erhalten. Die Reaktion erfolgt nach folgendem Schema (I):



oder Schema (II):



Die erfindungsgemäss eingesetzten 2,4-Bis-(alkylamino)pyrimidine zeigen ausgeprägte antimikrobielle Wirkung, insbesondere gegen pathogene grampositive und gramnegative Bakterien sowie gegen Bakterien der Hautflora, ausserdem gegen Hefen und Schimmelpilze. Sie eignen sich daher insbesondere zur Desinfektion, Desodorierung, sowie der allgemeinen und antimikrobiellen Behandlung der Haut und Schleimhäute sowie Hautanhangsgebilde (Haare), ganz besonders zur Hände- und Wunddesinfektion.

Sie sind daher geeignet als antimikrobielle Wirksubstanzen und Konservierungsmittel in Körperpflegemitteln, wie z.B. Shampoos, Badezusätzen, Haarpflegemitteln, flüssigen und festen Seifen (auf Basis synthetischer Tenside und Salze von gesättigten und/oder ungesättigten Fettsäuren), Lotionen und Cremes, Deodorantien, anderen wässrigen oder alkoholischen Lösungen, z.B. Reinigungslösungen für die Haut, feuchten Reinigungstüchern, Ölen oder Pudern.

Einen weiteren Erfindungsgegenstand bildet daher ein Körperpflegemittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel (1) sowie kosmetisch verträgliche Träger- oder Hilfsstoffe.

Das erfindungsgemässe Körperpflegemittel enthält 0,01 bis 15, vorzugsweise 0,1 bis 10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, der Verbindung der Formel (1) und kosmetisch verträgliche Hilfsstoffe.

Je nachdem, in welcher Form das Körperpflegemittel vorliegt, weist es neben dem 2,4-Bis-(alkylamino)pyrimidin der Formel (1) noch weitere Bestandteile auf, wie z.B. Sequestriermittel, Farbstoffe, Parfümöle, Verdickungs- bzw. Festigungsmittel (Konsistenzregler), Emmollients, UV-Absorber, Hautschutzmittel, Antioxidantien, die mechanischen Eigenschaften verbessernde Additive wie Dicarbonsäuren und/oder Al-, Zn-, Ca-, Mg-Salze von C<sub>14</sub>-C<sub>22</sub>-Fettsäuren und gegebenenfalls Konservierungsmittel.

Das erfindungsgemässe Körperpflegemittel kann als Wasser-in-Öl- oder Öl-in-Wasser-Emulsion, als alkoholische oder alkoholhaltige Formulierung, als vesikuläre Dispersion eines ionischen oder nichtionischen amphiphilen Lipids, als Gel, fester Stift oder als Aerosol-Formulierung formuliert werden.

Als Wasser-in-Öl- oder Öl-in-Wasser-Emulsion enthält der kosmetisch verträgliche Hilfsstoff vorzugsweise 5 bis 50% einer Ölphase, 5 bis 20% eines Emulgators und 30 bis 90% Wasser. Die Ölphase kann dabei irgendein für kosmetische Formulierungen geeignetes Öl enthalten, wie z.B. ein oder mehrere Kohlenwasserstofföle, ein Wachs, ein natürliches Öl, ein Silikon-Öl, einen Fettsäureester oder einen Fettalkohol. Bevorzugte Mono- oder Polyole sind Ethanol, Isopropanol, Propylenglykol, Hexylenglycol, Glycerin und Sorbitol.

Erfindungsgemässe kosmetische Formulierungen werden in verschiedenen Bereichen eingesetzt. Insbesondere kommen z.B. die folgenden Mittel in Betracht:

- 10 - Mittel zur Hautpflege, wie z.B. Hautwasch- und Reinigungsmittel in Form von stückförmigen oder flüssigen Seifen, Syndets oder Waschpasten,
- Badepräparate, wie z.B. flüssige (Schaumbäder, Milche, Duschpräparate) oder feste Badepräparate, wie z.B. Badetabletten und Badesalze;
- Hautpflegemittel, wie z.B. Hautemulsionen, Mehrfachemulsionen oder Hautöle;
- 15 - Dekorative Körperpflegemittel, wie z.B. Gesichts-Make-Ups in Form von Tages- oder Pudercremes, Gesichtspuder (lose und gepresst), Rouge oder Creme-Make-Ups, Augenpflegemittel, wie z.B. Lidschattenpräparate, Wimperntusche, Eyeliner, Augencremes oder Eye-Fix-Cremes; Lippenpflegemittel, wie z.B. Lippenstift, Lip Gloss, Lippenkonturstift, Nagelpflegemittel, wie Nagellack, Nagellackentferner, Nagelhärter, oder Nagelhautentferner;
- 20 - Intimpflegemittel, wie z.B. Intim-Waschlotionen oder Intimsprays;
- Fusspflegemittel, wie z.B. Fussbäder, Fusspuder, Fusscremes bzw. Fussbalsame, spezielle Deomittel und Antitranspirantien oder hornhautbeseitigende Mittel;
- Lichtschutzmittel, wie Sonnenmilche, -lotionen, -cremes, -öle, Sun-blockers oder Tropicals, Vorbräunungspräparate oder After-sun-Präparate;
- 25 - Hautbräunungsmittel, wie z.B. Selbstbräunungscremes;
- Depigmentierungsmittel, wie z.B. Präparate zur Hautbleichung oder Mittel zur Hautaufhellung;
- Insektenabweisende Mittel ("Repellents"), wie z.B. Insektenöle, -lotionen, -sprays, oder
- 30 -stifte;
- Deodorantien, wie Deosprays, Pumpsprays, Deogelee, -stifte oder -roller;
- Antitranspirantien, wie z.B. Antitranspirantstifte, -cremes oder -roller;
- Mittel zur Reinigung und Pflege von unreiner Haut, wie z.B. Syndets (fest oder flüssig), Peeling- oder Scrubb-Präparate oder Peeling-Masken;

- Haarentfernungsmittel in chemischer Form (Depilation), wie z.B. Haarentfernungspulver, flüssige Enthaarungsmittel, cremige oder pastöse Enthaarungsmittel, Enthaarungsmittel in Gelform oder Aerosolschäume;
- Rasiermittel, wie z.B. Rasierseife, schäumende Rasiercremes, nichtschäumende Rasiercremes, -schäume, -gele, Preshave-Präparate für die Trockenrasur, Aftershaves oder Aftershave-Lotionen;
- Duftmittel, wie z.B. Duftwässer (Eau de Cologne, Eau de Toilette, Eau de Parfum, Parfum de Toilette, Parfüm), Parfümöle oder Parfümcremes;
- Mittel zur Zahn-, Zahnersatz- und Mundpflege, wie z.B. Zahncremes, Gel-Zahncremes, Zahnpulver, Mundwasserkonzentrate, Anti-Plaque-Mundspülungen, Prothesenreiniger oder Prothesenhaftmittel;
- Kosmetische Mittel zur Haarbehandlung, wie z.B. Haarwaschmittel in Form von Shampoos, Haarkonditioniermittel, Haarpflegemittel, wie z.B. Vorbehandlungsmittel, Haarwasser, Frisiercremes, Frisiergele, Pomaden, Haarspülungen, Kurpackungen, Intensivhaarkuren, Mittel zur Haarverformung, wie z.B. Wellmittel zur Herstellung von Dauerwellen (Heisswelle, Mildwelle, Kaltwelle), Haarglättungspräparate, flüssige Haarfestiger, Haarschäume, Haarsprays, Blondiermittel, wie z.B. Wasserstoffperoxidlösungen, aufhellende Shampoos, Blondiercremes, Blondierpulver, Blondierbrèle oder -öle, temporäre, semitemporäre oder permanente Haarfärbemittel, Präparate mit selbstoxidierenden Farbstoffen, oder natürliche Haarfärbemittel, wie Henna oder Kamille.

Eine antimikrobielle Seife hat z.B. folgende Zusammensetzung:

0,01 bis 5 Gew.-% der Verbindung der Formel (1)

0,3 bis 1 Gew.-% Titandioxid,

1 bis 10 Gew.-% Stearinsäure

ad 100% Seifengrundlage, wie z.B. die Natriumsalze der Talgfett- und Kokosfettsäure oder Glycerine.

Ein Shampoo hat z.B. die folgende Zusammensetzung:

0,01 bis 5 Gew.-% der Verbindung der Formel (1),

12,0 Gew.-% Natrium-Laureth-2-sulfat,

4,0 Gew.-% Cocamidopropylbetain,

3,0 Gew.-% NaCl und

Wasser ad 100%.

Ein Deodorant hat z.B. die folgende Zusammensetzung:

0,01 bis 5 Gew.-% der Verbindung der Formel (1),

60 Gew.-% Ethanol,

- 5 0,3 Gew.-% Parfümöl, und  
Wasser ad 100 %.

Einen weiteren Erfindungsgegenstand bildet eine orale Zusammensetzung, enthaltend

- 10 0,01 bis 15 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, der Verbindung der Formel (1) und oral verträgliche Hilfsstoffe.

Beispiel für eine orale Zusammensetzung:

10 Gew.-% Sorbitol,

10 Gew.-% Glycerin,

- 15 15 Gew.-% Ethanol,

15 Gew.-% Propylenglykol,

0,5 Gew.-% Natriumlaurylsulfat,

0,25 Gew.-% Natriummethylcocyltaurat,

0,25 Gew.-% Polyoxypropylen/Polyoxyethylen-Blockcopolymer,

- 20 0,10 Gew.-% Pfefferminzgeschmacksstoff,

0,1 bis 0,5 Gew.-% der Verbindung der Formel (1), und

48,6 Gew.-% Wasser.

25 Die erfindungsgemässe orale Zusammensetzung kann z.B. in Form eines Gels, einer Paste, einer Creme oder einer wässrigen Zubereitung (Mundwasser) vorliegen.

Weiterhin kann die erfindungsgemässe orale Zusammensetzung Verbindungen enthalten, die Fluoridionen freisetzen, die gegen die Bildung von Karies wirksam sind, z.B. anorganische Fluoridsalze, wie z.B. Natrium-, Kalium-, Ammonium- oder Calciumfluorid oder organische Fluoridsalze, wie z.B. Aminfluoride, die unter dem Handelsnamen Olafleur bekannt sind.

- 30

Weiterhin eignen sich die erfindungsgemäss verwendeten 2,4-Bis-(alkylamino)pyrimidine der Formel (1) für die Behandlung, insbesondere Konservierung von textilen Fasermaterialien.

Es handelt sich dabei um ungefärbte und gefärbte oder bedruckte Fasermaterialien z.B. aus Seide, Wolle, Polyamid oder Polyurethanen, und insbesondere cellulosehaltige Fasermaterialien aller Art. Solche Fasermaterialien sind beispielsweise natürliche Cellulosefasern, wie Baumwolle, Leinen, Jute und Hanf, sowie Zellstoff und regenerierte Cellulose. Bevorzugte geeignete textile Fasermaterialien sind aus Baumwolle.

Die erfindungsgemässen 2,4-Bis-(alkylamino)pyrimidine eignen sich auch zur Behandlung, insbesondere zur antimikrobiellen Ausrüstung oder Konservierung von Kunststoffen, wie z.B. Polyethylen, Polypropylen, Polyurethan, Polyester, Polyamid, Polycarbonat, Latex etc..

Einsatzbereiche dafür sind z.B. Fussbodenbeläge, Kunststoffbeschichtungen, Kunststoffbehälter- und Verpackungsmaterialien; Küchen- und Badezimmer-Utensilien (z.B. Bürsten, Duschvorhänge; Schwämme, Badezimmermatten), Latex, Filtermaterialien (Luft- und Wasserfilter), Kunststoffartikel, die im medizinischen Bereich eingesetzt werden, wie z.B. Verbandmaterialien, Spritzen, Katheter etc., sog. "medical devices", Handschuhe und Matratzen.

Auch Papier, wie z.B. Hygienepapiere können mit den erfindungsgemässen 4-Amino-pyrimidinen antimikrobiell ausgerüstet werden.

Weiterhin können Nonwovens, wie z.B. Windeln, Damenbinden, Dameneinlagen, Tücher für den Hygiene- und Haushaltsbereich erfindungsgemäss antimikrobiell ausgerüstet werden.

Weiterhin finden die 2,4-Bis-(alkylamino)pyrimidine der Formel (1) Verwendung in Wasch- und Reinigungsformulierungen, wie z.B. in Flüssig- und Pulverwaschmitteln oder Weichspülern.

Die 2,4-Bis-(alkylamino)pyrimidine der Formel (1) können insbesondere auch in Haushalts- und Allzweckreinigern zur Reinigung und Desinfektion von harten Oberflächen eingesetzt werden.

Ein Reinigungsmittel hat z.B. folgende Zusammensetzung:

0,01 bis 5 %	der Verbindung der Formel (1)
3,0 %	Octylalkohol 4EO
1,3 %	Fettalkohol C <sub>8</sub> -C <sub>10</sub> -Polyglucosid
3,0 %	Isopropanol

ad 100 %      Wasser.

Neben der Konservierung von Kosmetik- und Haushaltsprodukten ist auch die Konservierung und antimikrobielle Ausrüstung von technischen Produkten sowie der Einsatz als Biozid in  
5 technischen Prozessen möglich, wie z.B. bei der Papierbehandlung, insbesondere in Papier-  
behandlungsflotten, Druckverdickern aus Stärke oder Celluloseabkömmlingen, Lacken und  
Anstrichfarben.

Die 2,4-Bis-(alkylamino)pyrimidine der Formel (1) eignen sich auch zur antimikrobiellen  
10 Holzbehandlung sowie zur antimikrobiellen Behandlung, Konservierung und Ausrüstung von  
Leder.

Weiterhin eignen sich die erfindungsgemässen Verbindungen zum Schutz von kosmetischen  
Produkten und Haushaltsprodukten vor mikrobieller Verderbnis.

Darüberhinaus sind die erfindungsgemässen 2,4-Bis-(alkylamino)pyrimidine der Formel (1)  
über ihre allgemein antimikrobielle Wirkung hinaus in der Lage, in Biofilme auf belebten und  
unbelebten Oberflächen zu penetrieren, die Adhäsion von Bakterien an Oberflächen und den  
weiteren Aufbau des Biofilms gegebenenfalls zu verhindern, diesen abzulösen und/oder die  
20 den Biofilm bildenden Mikroorganismen in der biologischen Matrix in ihrem weiteren Wachs-  
tum zu hemmen oder abzutöten.

Als Biofilme bezeichnet man ganz allgemein auf belebten und unbelebten Oberflächen haf-  
tende Aggregate von lebenden und abgestorbenen Mikroorganismen, vorzugsweise Bakteri-  
25 en, in Verbindung mit deren Stoffwechselprodukten in Form von extrazellulären polymeren  
Substanzen (EPS-Matrix), z.B. Polysacchariden. Die Wirksamkeit von antimikrobiellen Wirk-  
stoffen, die normalerweise ausgeprägte wachstumshemmende oder abtötende Wirkung ge-  
genüber planktonischen Zellen zeigen, kann gegenüber Mikroorganismen, die in Biofilmen  
organisiert sind, stark reduziert sein, z.B. auf Grund ungenügender Penetration des Wirk-  
30 stoffs in die Biomatrix.

Dies betrifft in der vorliegenden Erfindung ganz bevorzugt Biofilme auf Zahnoberflächen und  
Mundschleimhäuten des Menschen, die durch die sie bildenden Mikroorganismen bzw. de-  
ren Stoffwechselprodukte massgeblich an der Entstehung von degenerativen



**Die folgenden Beispiele veranschaulichen die vorliegende Erfindung, schränken diese aber nicht ein.**

**Ausführungsbeispiele:**

**Beispiel 1: Herstellung von N, N'-bis(2,4-dioctylamino)-6-Methylpyrimidin**

- 5 8,15 g 2,4-Dichlor-6-methyl-pyrimidin (50 mmol) werden mit 19,39 g Octylamin (150 mmol) und 20,73 g Kaliumcarbonat (150 mmol) in 20 ml Dioxan 16 h bei 100°C erwärmt. Nach Abkühlen wird das Produkt in 300 ml Ethylacetat aufgenommen und mit 0,5 Mol/l Natronlauge und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Das Produkt wird im Vacuum eingeeengt und anschliessend 2h bei 140°C im Drehschleibervacuum Octylamin abdestilliert. Es werden 12,95g N,N'-bis(2,4-dioctylamino)-6-Methylpyrimidin (37,15 mmol, 74,3% d. Th.) erhalten.
- 10 Das Endprodukt wird mit NMR, HPLC-MS, GC und HPLC analysiert.
- GC: 98% area
- M+1= 349
- NMR (1H in DMSO): 0,85, t, 6H; 1,25, m, 20H; 1,5, m, 4H; 2, s, 3H; 4,2, m, 4H; 5,5, s, 1H; 6,2, s, 1H; 6,6; s, 1H

15

**Beispiel 2: Herstellung von 4-Hydroxy-2-phenylamino-6-phenylpyrimidin**

- 7 g (20 mmol) Phenylguanidincarbonat werden in 5 ml Ethanol<sub>abs</sub> mit 27,2 g (80 mmol) einer 20%igen Natriumethylat-Lösung umgesetzt. 11,5 g Ethylbenzoylacetat (59,8mmol) werden innerhalb von 15 Minuten bei 75°C dazugetrofft. Anschliessend wird die Reaktionsmasse 15
- 20 Stunden bei 70°C gerührt und nach Abkühlung mit 50 ml Dichloromethan extrahiert und 3 mal mit 40 ml Wasser/3ml Essigsäure gewaschen.
- Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft.
- Es werden 5,86 g (55,7% d. Th.) 4-Hydroxy-2-phenylamino-6-phenylpyrimidin erhalten.
- 25 NMR (1H in DMSO, ppm): 6,45, s, 1H; 7,05, t, 1H; 7,4, t, 2H; 7,5, m, 3H; 7,75, d, 2H; 8, m, 2H; 9, s, 1H; 11,05, s, 1H

**Beispiel 3: Herstellung von 4-Chlor-2-phenylamino-6-phenylpyrimidin**

- 2 g (7,6 mmol) werden in 10 ml Toluol mit 3,5 g Phosphoroxychlorid umgesetzt. Die Reaktionsmasse wird auf 80°C erhitzt und 1,53 g Triethylamin (15,1 mmol) werden innerhalb von 20 Minuten dazugetrofft. Nach einer Reaktionszeit von 2 Stunden bei 80°C wird die Masse im Eisbad abgekühlt und 28 ml 4M-Natronlauge dazugetrofft. Die wässrige Phase wird 3 mal mit Ethylacetat extrahiert.
- 30

Nach Eindampfen der organischen Phase erhält man 2,12 g (99,1% d. Th.) 4-Chlor-2-phenylamino-6-phenylpyrimidin.

NMR (1H in DMSO, ppm):

5 7, t, 1H; 7,3, t, 2H; 7,55, m, 4H; 7,8, d, 2H; 8,2, m, 2H; 10,05, s, 1H

**Beispiel 4: Umsetzung von 4-Chlor-2-phenylamino-6-phenylpyrimidin mit Aminen**

Die Reaktionen werden in parallel auf einem Roboter durchgeführt.

10 56,3 mg 4-Chlor-2-phenylamino-6-phenylpyrimidin (0,2mmol) werden in 0,5 ml Dioxan gelöst. 38,7 mg Diisopropylamin (0,3 mmol) und 3 mmol Amin werden dazugegeben und die Reaktionsmischung wird bei 85°C 21 Stunden erhitzt. Nach Abkühlung wird die Masse in 2 ml Dichloromethan extrahiert und 3 mal mit 1,125 ml Essigsäure (13% in Wasser) und 1,2 ml Natronlauge gewaschen.

Die organische Phasen werden getrocknet und lyophilisiert.

15 Die Verbindungen (PY10) – (PY29) (siehe Tabelle 1) werden nach dieser Methode hergestellt. Sie wurden in LC-MS analysiert.

**Beispiel 5: Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration (MHK-Wert) in Mikrotiterplatten**

20 **Nährmedium:**  
Casein-Sojamehl-Pepton-Bouillon zur Herstellung der Vorkulturen der Testbakterien und Hefe.

**Beispiele für Testkeime:**

25                      Bakterien:      Staphylococcus aureus ATCC 6583  
   Corynebacterium xerosis ATCC 373 (\*\*)  
   Actinomyces viscosus ATTC 43146  
   Escherischia Coli ATTC 10536

30 **Durchführung:**

Die Testsubstanzen werden in Dimethylsulfoxid (DMSO) vorgelöst und in einer Verdünnungsreihe von 1:2 getestet.

Bakterien und Hefe werden über Nacht in CASO-Bouillon angezüchtet.

Alle Testkeim-Suspensionen werden mit 0,85 %iger Kochsalzlösung auf eine Keimzahl von  $1 - 5 \times 10^6$  KBE/ml eingestellt.

- 5 Die Testsubstanzen werden à 8 µl pro well in Mikrotiterplatten vorpipettiert.

Die voreingestellten Keimsuspensionen werden 1:100 in CASO-Bouillon verdünnt und à 192 µl pro well den Testsubstanzen zugegeben.

- 10 Die Testansätze werden 48 Stunden bei 37°C inkubiert.

Nach Inkubation wird das Wachstum anhand der Trübung der Testansätze (optische Dichte) bei 620 nm in einem Mikroplate-Reader bestimmt.

- 15 Als minimale Hemmkonzentration (MHK-Wert) wird diejenige Substanzkonzentration angegeben, bei der eine deutliche Wachstumshemmung ( $\leq 20$  % Wachstum verglichen mit der Wachstumskontrolle) der Testkeime festzustellen ist.

Pro Testkeim und Substanzkonzentration werden drei Mikrotiterplatten angesetzt.

20

In der Tabelle 2 sind die mikrobiologischen Testergebnisse zusammengestellt:

<b><u>Tabelle 2: Bestimmung der minimale Hemmkonzentration in Mikrotiterplatten</u></b>				
<b><u>Verbind. d. Formel</u></b>	<b><u>MIC sa</u></b>	<b><u>MIC ec</u></b>	<b><u>MIC cx</u></b>	<b><u>MIC av</u></b>
(PY1)	11	>120	6	6
(PY2)	105	>120	<3,75	26
(PY3)	43	>120	11	11
(PY4)	79	>120	20	20
(PY5)	<3,75	>120	<3,75	<3,75
(PY6)	51	>120	13	51
(PY7)	32	>120	4	8
(PY8)	17	34	8	8

**Tabelle 2: Bestimmung der minimale Hemmkonzentration in Mikrotiterplatten**

<u>Verbind. d. Formel</u>	<u>MIC sa</u>	<u>MIC ec</u>	<u>MIC cx</u>	<u>MIC av</u>
(PY9)	5	37	<3,75	<3,75
(PY10)	8	>120	<3,75	
(PY11)	25	>120	<3,75	
(PY12)	32	64	<3,75	
(PY13)	9	>120	<3,75	
(PY14)	58	116	29	
(PY15)	15	>120	7	
(PY16)	37	>120	<3,75	
(PY17)	4	>120	<3,75	
(PY18)	<3,75	>120	<3,75	
(PY19)	32	8	8	
(PY20)	29	29	15	
(PY21)	<3,75	>120	<3,75	
(PY22)	40	>120	20	
(PY23)	160	>120	40	
(PY24)	>120	>120	16	
(PY25)	76	>120	10	
(PY26)	>120	>120	15	
(PY27)	>120	>120	60	
(PY28)	40	160	10	
(PY29)	10	>120	<3,75	

**Tabelle 3: Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration MIC [ppm] eines erweiterten Keimspektrums**

<u>Microorganismus</u>	<u>Verbindung der Formel</u>		
	<u>(PY5)</u>	<u>(PY8)</u>	<u>(PY9)</u>
Staphylococcus aureus ATCC 6538	3,91	31,25	7,8
Staphylococcus aureus ATCC 9144	3,91	31,25	7,8
Staphylococcus epidermidis ATCC 12228	3,91	31,25	7,8
C. xerosis ATCC 373 **	7,81	7,8	1,95
C. minutissimum ATCC 23348	3,91	15,63	3,9

**Tabelle 3: Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration MIC [ppm] eines erweiterten Keimspektrums**

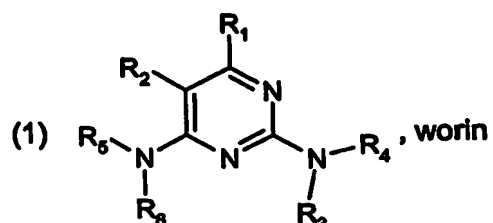
<u>Microorganismus</u>	<u>Verbindung der Formel</u>		
	<u>(PY5)</u>	<u>(PY8)</u>	<u>(PY9)</u>
Propionibacterium acnes ATCC 6919 ***	3,91	31,25	7,8
Escherischia coli NCTC 8196	>1000	31,25	15,63
Escherischia coli ATCC 10536	>1000	62,5	250
Proteus vulgaris ATCC 6896	>1000	> 500	> 500
Klebsiella pneumoniae ATCC 4352	250	15,63	7,8
Salmonella choleraesuis ATCC 9184	>1000	62,5	250
Pseudomonas aeruginosa ATCC 15442	>1000	> 500	> 500
Candida albicans ATCC 10231	>1000	250	62,5
Aspergillus niger ATCC 6275	>1000	250	250

**Tabelle 4: Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration MIC [ppm] eines erweiterten Keimspektrums: Oralkeime**

<u>Microorganismus</u>	<u>Verbindung der Formel</u>		
	<u>(PY5)</u>	<u>(PY8)</u>	<u>(PY9)</u>
A. actinomycetemcomitans ATCC 43718	> 15	>15	>15
S. gordonii ATCC 10558	15	>15	15
S. mutans ATCC 33402	3,75	>15	15
A. viscosus ATCC 43146	3,75	3,75	3,75
F. nucleatum subsp. polymorphum ATCC 10953	> 15	15	15
P. gingivalis ATCC 3277	7,5	15	7,5
P. nigrescens ATCC 33563	15	15	7,5

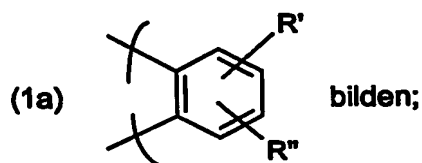
## Patentansprüche

### 1. Verwendung von 2,4-Bis-(alkylamino)pyrimidinen der Formel



5  $R_1$   $C_1$ - $C_{12}$ -Alkyl, oder  $C_6$ - $C_{10}$ -Aryl;

$R_2$  Wasserstoff; oder  $R_1$  und  $R_2$  zusammen einen Rest der Formel



$R'$  und  $R''$  unabhängig voneinander Wasserstoff;  $C_1$ - $C_8$ -Alkyl; oder  $C_1$ - $C_8$ -Alkoxy;

$R_3$  und  $R_5$  unabhängig voneinander, Wasserstoff; oder  $C_1$ - $C_8$ -Alkyl;

10  $R_4$  und  $R_6$  unabhängig voneinander,  $C_1$ - $C_{20}$ -Alkyl;  $C_6$ - $C_{10}$ -Aryl;  $C_6$ - $C_{10}$ -Aryl- $C_1$ - $C_8$ -Alkyl;  
Hydroxy- $C_1$ - $C_8$ -Alkyl; Di- $C_1$ - $C_8$ -Alkylamino- $C_1$ - $C_8$ -Alkyl; oder

$R_3$  und  $R_4$  und  $R_5$  und  $R_6$  zusammen einen Pyrrolidin-, Piperidin-, Hexamethylenimin- oder  
Morpholin-Ring bilden;

zur antimikrobiellen Behandlung von Oberflächen.

15

2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

$R_1$   $C_1$ - $C_8$ -Alkyl; oder Phenyl  
bedeutet.

20

3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass

$R_2$  Wasserstoff  
Bedeutet.

4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass

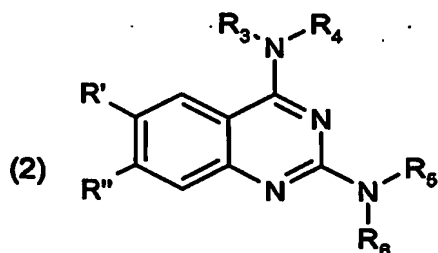
25  $R_3$  und  $R_5$  unabhängig voneinander Wasserstoff; oder  $C_1$ - $C_8$ -Alkyl;  
bedeuten.

5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass  $R_4$  und  $R_6$  unabhängig voneinander  $C_6$ - $C_{18}$ -Alkyl; Phenyl; Phenyl- $C_1$ - $C_3$ -Alkyl; Hydroxy- $C_1$ - $C_6$ -Alkyl; Di- $C_1$ - $C_6$ -Alkylamino- $C_1$ - $C_6$ -Alkyl; bedeuten.

5

6. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass  $R_3$  und  $R_4$  bzw.  $R_5$  und  $R_6$  zusammen einen Pyrrolidin-, Piperidin-, Hexamethylenimin- oder Morpholin-Ring bilden.

10 7. Verwendung nach Ansprüchen 6, dadurch gekennzeichnet, dass es Verbindungen der Formel



betrifft, worin

$R'$  und  $R''$  unabhängig voneinander Wasserstoff;  $C_1$ - $C_3$ -Alkyl; oder  $C_1$ - $C_3$ -Alkoxy;

15  $R_1$   $C_1$ - $C_6$ -Alkyl; oder Phenyl

$R_3$  und  $R_5$  unabhängig voneinander Wasserstoff; oder  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl; und

$R_4$  und  $R_6$  unabhängig voneinander  $C_6$ - $C_{18}$ -Alkyl; Phenyl- $C_1$ - $C_3$ -Alkyl; Hydroxy- $C_1$ - $C_6$ -Alkyl; oder Di- $C_1$ - $C_6$ -Alkylamino- $C_1$ - $C_6$ -Alkyl;

bedeuten.

20

8. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass  $R_1$   $C_1$ - $C_4$ -Alkyl;

$R_2$  Wasserstoff; oder  $R_1$  und  $R_2$  zusammen einen Rest der Formel (1a) bilden, worin

$R'$  und  $R''$  unabhängig voneinander Wasserstoff;  $C_1$ - $C_3$ -Alkyl; oder  $C_1$ - $C_3$ -Alkoxy;

25  $R_3$  und  $R_5$  unabhängig voneinander Wasserstoff; oder  $C_1$ - $C_3$ -Alkyl;

$R_4$  und  $R_6$  unabhängig voneinander  $C_6$ - $C_{18}$ -Alkyl; Phenyl; Phenyl- $C_1$ - $C_3$ -Alkyl; oder

$R_3$  und  $R_4$  bzw.  $R_5$  und  $R_6$  einen Pyrrolidin-, Piperidin-, Hexamethylenimin- oder Morpholin-Ring bilden;

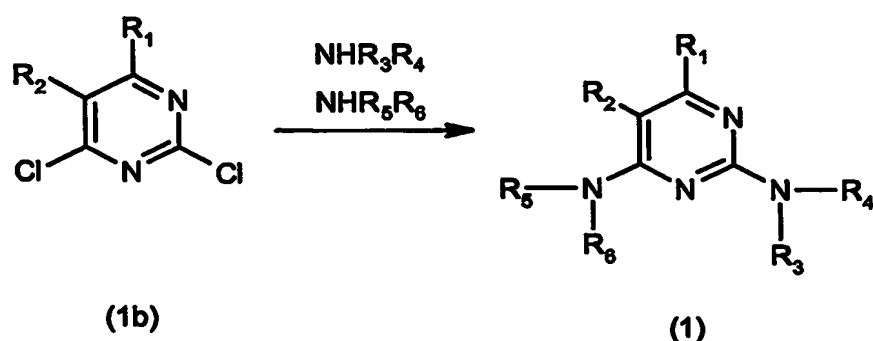
bedeuten.

30



9. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass  $R_3$  und  $R_5$  bzw.  $R_4$  und  $R_6$  jeweils die gleiche Bedeutung haben.

5 10. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (1), dadurch gekennzeichnet, dass man eine Dichloropyrimidinverbindung der Formel (1b) mit einem primären oder sekundären Amin in einem geeigneten Lösungsmittel und einer Hilfsbase oder unter Verwendung eines Überschusses an Amin zur Verbindung der Formel (1) nach folgendem Schema umsetzt:



10

11. Verwendung der Verbindung der Formel (1) nach Anspruch 1 zur Behandlung von textilen Fasermaterialien.

12. Verwendung der Verbindung der Formel (1) nach Anspruch 1 zur Konservierung.

15

13. Verwendung der Verbindung der Formel (1) nach Anspruch 1 in Wasch- und Reinigungsformulierungen.

14. Verwendung der Verbindung der Formel (1) nach Anspruch 1 zur antimikrobiellen Ausrüstung und Konservierung von Kunststoffen, Papier, Nonwovens, Holz oder Leder.

20

15. Verwendung der Verbindung der Formel (1) nach Anspruch 1 zur antimikrobiellen Ausrüstung und Konservierung von technischen Produkten, insbesondere Druckverdickern aus Stärke oder Celluloseabkömmlingen, Lacken und Anstrichfarben.

25

16. Verwendung der Verbindung der Formel (1) als Biozid in technischen Prozessen.

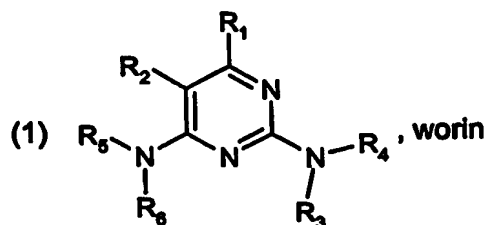
17. Körperpflegemittel, enthaltend

0,01 bis 15 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, der Verbindung der Formel (1) und kosmetisch verträgliche Hilfsstoffe.

- 5 18. Orale Zusammensetzung, enthaltend 0,01 bis 15 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, der Verbindung der Formel (1) und oral verträgliche Hilfsstoffe.

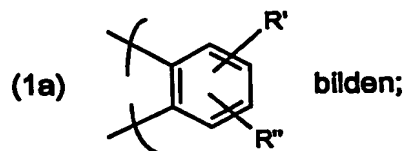
# Zusammenfassung

Beschrieben wird die Verwendung von 2,4-Bis-(alkylamino)pyrimidinen der Formel



R<sub>1</sub> C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Alkyl, oder C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl;

R<sub>2</sub> Wasserstoff; oder R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> zusammen einen Rest der Formel



R' und R'' unabhängig voneinander Wasserstoff; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl; oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy;

R<sub>3</sub> und R<sub>6</sub> unabhängig voneinander, Wasserstoff; oder C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl;

R<sub>4</sub> und R<sub>6</sub> unabhängig voneinander, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl; C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl; Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl; Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl; oder

R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> und R<sub>6</sub> und R<sub>6</sub> zusammen einen Pyrrolidin-, Piperidin-, Hexamethylenimin- oder Morpholin-Ring bilden;

zur antimikrobiellen Behandlung von Oberflächen.

*Handwritten signature* CT/EP2004/051516

